

УДК 615.243.4: 616.33: 547.785.51



ПРОТИВОЯЗВЕННАЯ АКТИВНОСТЬ ДИНИТРАТА 2-ФЕНИЛ-9-ДИЭТИЛАМИНОЭТИЛИМИДАЗО[1,2-А] БЕНЗИМИДАЗОЛА ПРИ ЭТАНОЛ-ПРЕДНИЗОЛОНОВОМ ПОВРЕЖДЕНИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА

М.В. Черников, М.А. Оганова, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, Н.А. Хромова

Пятигорский медико-фармацевтический институт – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
357532, Россия, Ставропольский край, г. Пятигорск, пр. Калинина, 11

E-mail: pharmax@list.ru

Получено 12.08.2019

Рецензия (1) 12.09.2019

Рецензия (2) 10.10.2019

Принята к печати 15.10.2019

Поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта до настоящего времени остаётся актуальным вопросом фармакологии.

Цель данного исследования – экспериментальное изучение противовоспалительной активности субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на модели повреждения слизистой оболочки желудка, вызванной введением комбинации 80% этанола и преднизолона (20 мг/кг).

Материалы и методы. Для моделирования повреждения слизистой оболочки желудка экспериментальным животным (белые крысы-самцы линии Wistar) вводили преднизолон из расчета 20 мг/кг и 80% этиловый спирт в дозе 0,6 мл на 100 г массы тела животных. Преднизолон растворяли в 80% спирте. В качестве препаратов сравнения были выбраны антисекреторные противовоспалительные средства, активно применяемые в клинической практике: ранитидин (30 мг/кг, 10 мг/кг и 3 мг/кг) и омепразол (3 мг/кг, 1 мг/кг и 0,3 мг/кг). Изучаемое соединение использовалось в дозах 30 мг/кг, 10 мг/кг и 3 мг/кг. Все исследуемые вещества вводились внутрижелудочно с помощью атравматичного зонда.

Результаты и обсуждение. Установлено, что производное бензимидазола в исследуемых дозах способствует дозозависимому достоверному относительно контроля и препаратов сравнения (ранитидина и омепразола) снижению площади и глубины язвенных поражений слизистой оболочки желудка. Кроме того, в максимальной исследованной дозе (30 мг/кг) достоверно снижается более чем в 2 раза доля животных с язвенными поражениями. Расчетные значения ED_{50} для производного бензимидазола и ранитидина составили 5,09 мг/кг и 38,23 мг/кг, соответственно.

Заключение. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что производное бензимидазола оказывает выраженный дозозависимый противовоспалительный эффект на модели этанол-преднизолоновых эрозивно-язвенных дефектов слизистой оболочки желудка крыс, превосходящий эффекты препаратов сравнения, что делает перспективным его дальнейшее изучение.

Ключевые слова: динитрат 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола, противовоспалительное действие, этанол-преднизолоновые повреждения, доклинические исследования

Список сокращений: СОЖ – слизистая оболочка желудка, СИ – степень изъязвления, ИИ – индекс изъязвления

ANTIULCER ACTIVITY OF 2-PHENYL-9-DIETHYLAMINO-ETHYLIMIDAZO [1,2-A]BENZIMIDAZOLE DINITRATE IN ETHANOL-PREDNISOLONE DAMAGE TO GASTRIC MUCOSA

M.V. Chernikov, M.A. Oganova, S.A. Kalashnikova, L.V. Polyakova, N.A. Khromova

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute – branch of Volgograd State Medical University
11, Kalinin ave., Pyatigorsk, Russia 357532

E-mail: pharmax@list.ru

Received 12 August 2019

Review (1) 12 September 2019

Review (2) 10 October 2019

Accepted: 15 October 2019

Для цитирования: М.В. Черников, М.А. Оганова, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, Н.А. Хромова. Противоязвенная активность динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола при этанол-преднизолоновом повреждении слизистой оболочки желудка. *Фармация и фармакология*. 2019;7(6):339-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-339-345

© М.В. Черников, М.А. Оганова, С.А. Калашникова, Л.В. Полякова, Н.А. Хромова, 2019

For citation: M.V. Chernikov, M.A. Oganova, S.A. Kalashnikova, L.V. Polyakova, N.A. Khromova. Antiulcer activity of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole dinitrate in ethanol-prednisolone damage to gastric mucosa. *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(6): 339-345. DOI: 10.19163/2307-9266-2019-7-6-339-345

Nowadays, the search for new effective and safe medicines for the treatment of acid-dependent gastrointestinal diseases remains an urgent problem of modern pharmacology.

The aim of this study was an experimentally study of the anti-ulcer activity of 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole dinitrate on the model of damage to the gastric mucosa caused by the administration of 80% ethanol and prednisolone combination (20 mg/kg).

Materials and methods. To simulate the damage to the gastric mucosa, the experimental animals (white male Wistar rats) were administrated with prednisone at the rate of 20 mg/kg and 80% ethyl alcohol at the dose of 0.6 ml/100 g of the animal body weight. Prednisolone was dissolved in 80% alcohol. Antisecretory antiulcer agents actively used in clinical practice, were selected as reference drugs: ranitidine (30 mg/kg, 10 mg/kg and 3 mg/kg) and omeprazole (3 mg/kg, 1 mg/kg and 0.3 mg/kg). The studied compound was used at the doses of 30 mg/kg, 10 mg/kg and 3 mg/kg. All the substances under study were administered intragastrically with the use of an atraumatic probe.

Results. It has been established that the benzimidazole derivative in the studied doses contributes to a dose-dependent reliable reduction in the area and depth of ulcerative lesions of the gastric mucosae relative to the control and reference drugs (ranitidine and omeprazole). In addition, in the maximum studied dose (30 mg/kg), the proportion of the animals with ulcerative lesions significantly decreases by more than 2 times. The calculated ED₅₀ values for the benzimidazole derivative and ranitidine were 5.09 mg/kg and 38.23 mg/kg, respectively.

Conclusion. The obtained experimental data indicate that the benzimidazole derivative has a pronounced dose-dependent antiulcer effect on the model of ethanol-prednisolone erosive-ulcerous defects of the rats' gastric mucosae, which is superior to the effects of the reference preparations. It makes its further study promising.

Keywords: 2-phenyl-9-diethylaminoethylimidazo[1,2-a]benzimidazole dinitrate, antiulcer action, ethanol-prednisolone damages / injuries, preclinical studies

ВВЕДЕНИЕ

Поиск новых эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения кислотозависимых заболеваний желудочно-кишечного тракта до настоящего времени остаётся актуальным вопросом фармакологии [1, 2]. Химические соединения из группы производных бензимидазола представляют перспективными в плане разработки новых лекарственных препаратов, в том числе связанных с повышением кислотопродукции в желудке [3, 4].

В настоящее время проводятся доклинические исследования производного бензимидазола, а именно динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола, демонстрирующего антисекреторный, противоязвенный и гастропротективный эффекты на моделях экспериментальных патологических состояний у лабораторных животных, связанных с различными патогенетическими механизмами ulcerogенеза в слизистой оболочке желудка (СОЖ) [5–7].

Известно, что одним из механизмов формирования язвенной болезни желудка является разобщение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы регуляции функций, вызванное хроническим стрессом. В частности, повышенный уровень глюкокортикоидов, вызывающих усиление катаболических процессов, подавляющих регенерацию, нарушающих микроциркуляцию и стимулирующих секрецию соляной кислоты, на фоне ишемии стенки желудка, провоцируют ulcerogенез [8, 9].

При этом в условиях экспериментального исследования модель язвобразования, обусловленная действием синтетического глюкокортикоида преднизолона в чистом виде характеризуется низкой воспроизводимостью и в связи с этим была использована модификация модели, предлагающая использование сочетания преднизолона с 80% спиртом [10].

Этанол способствует растворению защитного слизистого барьера, делая стенку желудка уязвимой для повреждения протеолитическими и кислотными факторами. Кроме этого, этанол снижает кровоток, повреждает эндотелий сосудов, разбалансирует кле-

точную антиоксидантную защиту, стимулируя формирование супероксиданион и гидроперекисных радикалов [11].

Таким образом, сочетание этанола и преднизолона позволяет воссоздать эрозивно-язвенные дефекты СОЖ с высокой (100%) статистической вероятностью.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ – экспериментальное исследование противоязвенной активности субстанции динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола на модели повреждения СОЖ, вызванной введением комбинации 80% этанола и преднизолона (20 мг/кг).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Животные

Исследование фармакологической активности было выполнено на аутбредных крысах-самцах Wistar (возраст 10–12 недель) массой 180–250 г, полученных из питомника лабораторных животных «Рапполово» (д. Рапполово, Ленинградская обл.). На время проведения исследования крысы содержались в стандартных условиях вивария при температуре воздуха 22±2°C, относительной влажности 60±5% и естественной смене суточного цикла. Экструдированный корм и воду водопроводную крысы получали *ad libitum*. Разброс по исходной массе животных в группе не превышал 10% [12].

Условия содержания животных соответствовали требованиям постановления Главного государственного санитарного врача РФ от 29.08.2014 №51 «Об утверждении СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)».

Манипуляции с экспериментальными животными выполнялись в соответствии с общепринятыми этическими нормами, принятыми Европейской Конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей (1986) и с учетом Международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных

животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997) [13, 14].

Дизайн исследования

Субстанция динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола синтезирована в Научно-исследовательском институте физической и органической химии ФГАОУ ВО «Южный федеральный университет» (г. Ростов-на-Дону).

Оценка противоязвенного действия субстанции, проводилась в дозах 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг. В качестве объектов сравнения были использованы субстанция омепразола 0,3 мг/кг, 1 мг/кг и 3 мг/кг (Sigma Aldrich, США), и субстанция ранитидина 3 мг/кг, 10 мг/кг и 30 мг/кг (Sigma Aldrich, США).

Максимальный объем для внутрижелудочного введения крысам не превышал 3 мл для животных массой до 200 г, 5 мл для животных от 200 до 240 г. и 6 мл для животных массой более 240 г.

Язвенное поражение вызывалось введением преднизолона из расчета 20 мг/кг и 80% этилового спирта в дозе 0,6 мл на 100 г массы тела животных. Преднизолон растворяли в 80% спирте.

За 24 часа до моделирования патологии животные подвергались пищевой депривации со свободным доступом к воде.

В ходе экспериментального исследования животные были разделены на 10 групп по 10 особей в каждой. Контрольная группа получала комбинацию этанола и преднизолона внутрижелудочно однократно. Изучаемое производное бензимидазола и препараты сравнения вводились за 1 час до введения комбинации этанола и преднизолона в опытных группах. Эвтаназию животных проводили через 12 часов после введения комбинации этанола и преднизолона. После вскрытия брюшной полости желудка изымались, промывались физиологическим раствором, проводилась макроскопическая оценка состояния слизистой оболочки, ткани фотографировались (макрофотография). Для гистологических исследований желудок фиксировался в 10%-ном нейтральном формалине и заливался парафином. Затем с помощью санного микротомы изготавливались срезы, которые окрашивались гематоксилин-эозином и изучались под микроскопом с последующим описанием гистологической картины, оценкой глубины поражения стенки желудка.

Микрофотосъемку производили с помощью микроскопа LeicaDM 1000 и программного базового пакета "Leica Application Suite" (Leica, Германия). Морфометрическое исследование проводилось с использованием инструментов программного обеспечения "Leica Application Suite", где определялась глубина повреждения слизистой оболочки желудка.

Определяемые показатели

Для оценки тяжести повреждения при исследовании противоязвенного действия при моделировании всех патологических состояний применяли систему баллов [15].

В каждой группе подсчитывали сумму баллов, из которой выводили среднюю арифметическую ве-

личину, характеризующую среднюю степень изъязвления в группе. Кроме того, в группе рассчитывали индекс изъязвления. В индексе изъязвления отражены как процент частоты животных с язвами, так и степень дистрофических нарушений в желудке. При гистологическом исследовании оценивали глубину повреждения.

По результатам исследования рассчитаны величины ED_{50} для субстанции производного бензимидазола и ранитидина, так как они использовались в одинаковых дозах. ED_{50} для омепразола не определялось, так как данное вещество имеет другой порядок используемых доз и сравнение значений ED_{50} как критерий оценки эффективности некорректен.

Статистическая обработка

Полученные экспериментальные данные анализировались с использованием метода вариационной статистики. В итоговых таблицах представлены средние значения по группе (M) и стандартная ошибка среднего значения (m). Межгрупповые различия анализировались с помощью непараметрического критерия – U -критерий Манна-Уитни. Различия определялись при 0,05 уровне значимости. Для статистической обработки результатов использовали пакет программ «StatPlus 2009».

РЕЗУЛЬТАТЫ

Макроскопически данная модель воспроизводит язвенные дефекты, затрагивающие значительную площадь СОЖ, при этом явно выражены как эрозивные, так и язвенные повреждения вплоть до некротических.

Полученные результаты экспериментальных исследований показали, что производное бензимидазола в дозах 3, 10 и 30 мг/кг способствует дозозависимому достоверному относительно контроля и препаратов сравнения (ранитидина и омепразола) снижению площади язвенного поражения, СИ и ИИ на 35%, 74% и 91%, соответственно, при этом в дозе 30 мг/кг достоверно снижается доля животных с язвенными поражениями СОЖ на 60% (таблица 1).

Ранитидин в дозе 10 и 30 мг/кг также вызывал достоверное относительно контроля снижение площади язвенного поражения, однако с учетом баллов СИ и частоты проявления язвенных дефектов, уменьшение ИИ не превысило 38% и 44%, соответственно. Введение омепразола в дозах 1 и 3 мг/кг способствовало достоверному относительно контроля снижению площади язвенных дефектов, СИ и ИИ на 35% и 46%, соответственно, при этом доля животных с язвенными поражениями СОЖ как при введении ранитидина, так и омепразола достоверно не отличалась от контроля (таблица 1).

Таким образом, на модели этанол-преднизолоновых язв, производное бензимидазола оказало выраженный противоязвенный эффект, превосходящий результаты в группах, получавших ранитидин и омепразол, в среднем в 2 раза.

Расчетное значение ED_{50} для производного бензимидазола составило 5,09 мг/кг, ED_{50} для ранитидина – 38,23 мг/кг.

Таблица 1 – Макроскопический анализ влияния субстанции производного бензимидазола и препаратов сравнения на слизистую оболочку желудка при введении комбинации этанола и преднизолона (крысы-самцы), n=10, M±m

Вещество	Доза, мг/кг	Тип повреждения	Площадь повреждения (мм ² /животное)	Доля животных с поражениями СОЖ (%)	СИ	ИИ	Уровень снижения ИИ (%)
Контроль этанол+преднизолон	–	Язвы	88,9±25,7	100%	4,0 ±0,0	4,00	–
		Эрозии	36,7±15,9	90%			–
Производное бензимидазола	3	Язвы	23,7±15,1*	100%	2,6±0,4*	2,60	–35
		Эрозии	16,3±6,5	90%			
	10	Язвы	3,2±0,9*#&	70%	1,5±0,4*#	1,05	–74
		Эрозии	7,9±5,8	80%			
	30	Язвы	4,4±3,4*#&	40%	0,9±0,4*#	0,36	–91
		Эрозии	16,3±7,1	80%			
Ранитидин	3	Язвы	38,6±7,8	90%	3,3±0,4	2,97	–26
		Эрозии	19,2±4,2	90%			
	10	Язвы	28,5±6,2*	80%	3,1±0,5	2,48	–38
		Эрозии	15,7±5,7	70%			
	30	Язвы	18,1±5,6*	80%	2,8±0,6*	2,24	–44
		Эрозии	27,1±9,3	70%			
Омепразол	0,3	Язвы	47,0±7,6	100%	3,9±0,1	3,90	–3
		Эрозии	29,7±8,2	80%			
	1	Язвы	42,9±10,8*	90%	2,9±0,5*	2,61	–35
		Эрозии	28,2±8,8	80%			
	3	Язвы	21,8±5,7*	80%	2,7±0,5*	2,16	–46
		Эрозии	17,6±6,7	70%			

Примечание: * – достоверно относительно контроля, P<0,05; # – достоверно относительно группы, получавшей ранитидин, P<0,05; & – достоверно относительно группы, получавшей омепразол, P<0,05.

Таблица 2 – Результаты морфометрической оценки влияния производного бензимидазола и препаратов сравнения на развитие язвенных повреждений слизистой оболочки желудка при введении комбинации этанола (80%) и преднизолона 20 мг/кг (n=50)

Группа	Доза, мг/кг	Глубина повреждения, мкм	Средний % снижения глубины повреждения
Контроль (этанол 80%+преднизолон 20 мг/кг)	–	311,22±9,83	–
	3,0	194,91±9,03*#&	–38
Производное бензимидазола	10,0	179,79±10,17*#&	–42
	30,0	89,76±10,27*#&	–71
	3,0	251,28±15,94*	–20
Ранитидин	10,0	283,03±21,53	–9
	30,0	282,33±22,11	–9
	0,3	225,76±12,48*	–28
Омепразол	1,0	246,35±14,14*	–21
	3,0	189,55±16,95*	–39

Примечание: * – достоверно относительно контроля, P<0,05; & – достоверно относительно группы, получавших ранитидин в эквивалентной дозе, P<0,05; # – достоверно, относительно группы, получавший омепразол в эквивалентной дозе, P<0,05

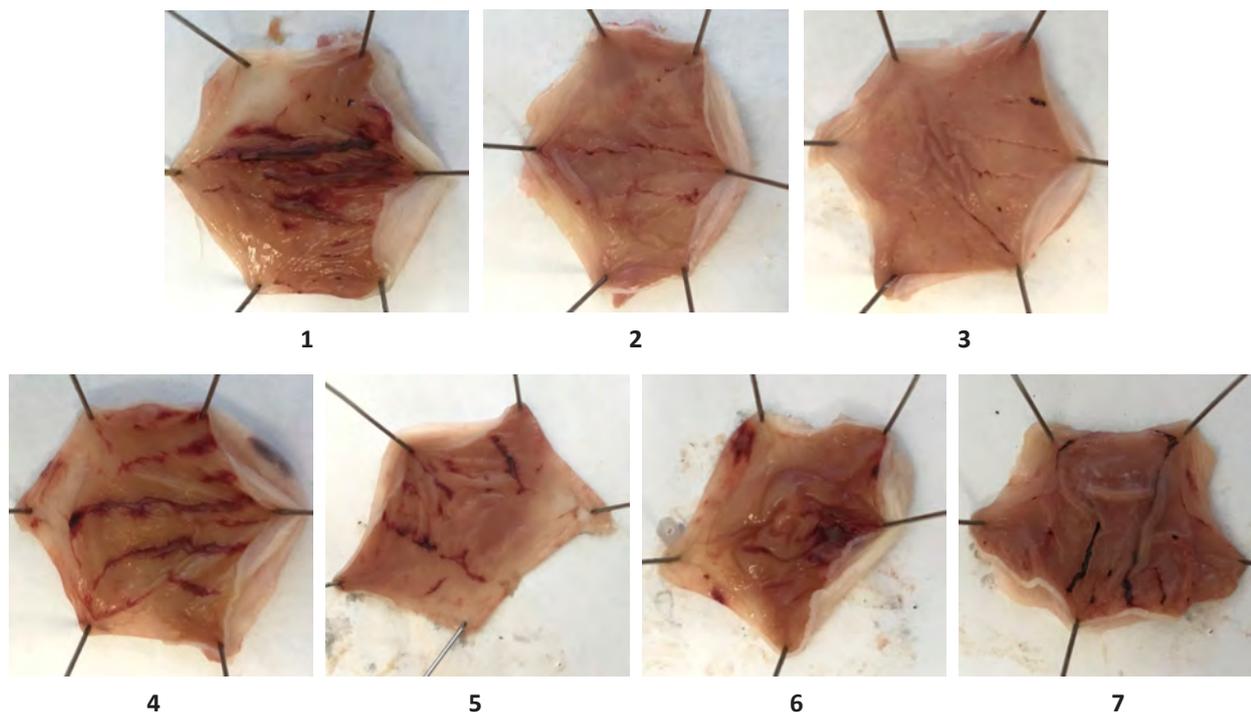


Рисунок 1 – Макрофотографии желудков крыс при моделировании эрозий, вызванной введением комбинации этанола и преднизолона (масштаб 1:1):

Примечание: 1 – Контроль (этанол+преднизолон), 2 – Производное бензимидазола 10 мг/кг, 3 – Производное бензимидазола 30 мг/кг, 4 – Ранитидин 10 мг/кг, 5 – Ранитидин 30 мг/кг, 6 – Омепразол 1 мг/кг, 7 – Омепразол 3 мг/кг

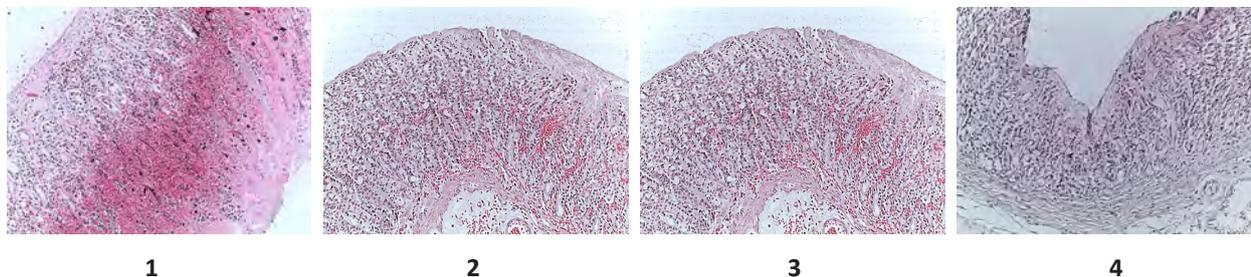


Рисунок 2 – Микрофотография слизистой оболочки желудка крыс при моделировании эрозий, вызванной введением комбинации 80% этанола и преднизолона (20 мг/кг) на фоне введения субстанции производного бензимидазола

Примечание: 1 – Контроль (этанол + преднизолон), 2 – Производное бензимидазола 3 мг/кг, 3 – Производное бензимидазола 10 мг/кг, 4 – Производное бензимидазола 30 мг/кг

На рисунке 1 представлена наиболее типичная макроскопическая картина СОЖ, на фоне действия изучаемой субстанции производного бензимидазола в сравнении с ранитидином и омепразолом при моделировании этанол-преднизолоновых язвенных поражений.

Гистологические исследования показали, что комбинация этанола с преднизолоном вызывает развитие обширных поверхностных дефектов СОЖ с внутритканевыми зонами эозиновых масс, затрагивающих подслизистую основу, выраженной лейкоцитарной инфильтрацией, кровоизлияниями и некрозом тканей (рис. 2).

Производное бензимидазола способствовало дозозависимому снижению степени повреждения сли-

зистой оболочки, уменьшению отека, кровоизлияний, некроза и деструкции кровеносных сосудов (рис. 2).

Ранитидин и омепразол на данной модели повреждения проявили значительно менее выраженный протекторный эффект. Частоты повреждений, достигающих подслизистой основы, некрозов, деструкций желез и кровоизлияний в слизистой оболочке были сравнимы с контролем (рис. 3).

Результаты морфометрических исследований свидетельствуют, что субстанция производного бензимидазола в дозах 3, 10 и 30 мг/кг способствовала достоверному относительно контроля и препаратов сравнения снижению глубины повреждения на 38%, 42% и 71%, соответственно (таблица 2), значительно превосходя при этом ранитидин и омепразол.

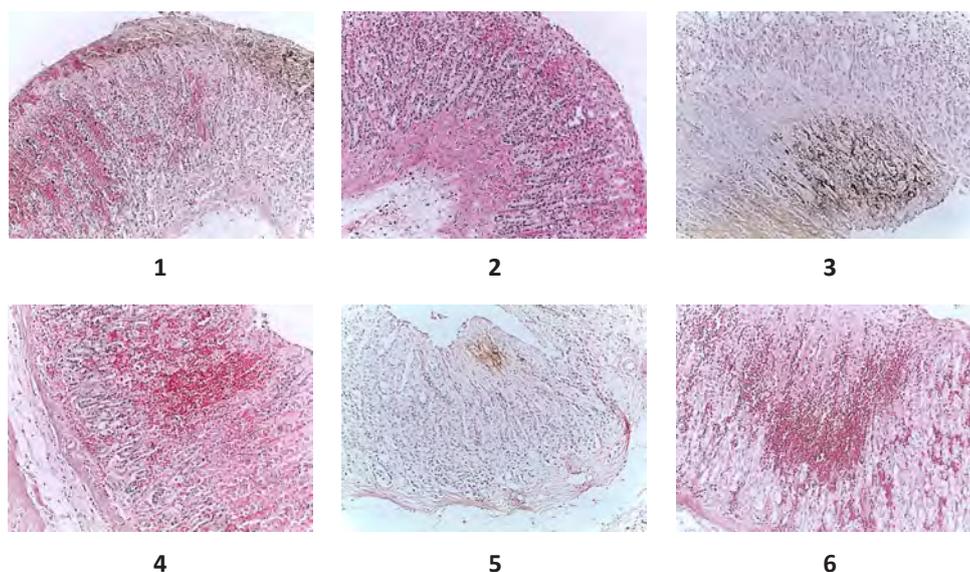


Рисунок 3 – Микрофотографии слизистой оболочки желудка крыс при моделировании эрозий, вызванной введением комбинации 80% этанола и преднизолона (20 мг/кг) на фоне введения препаратов сравнения

Примечание: 1 – Ранитидин 3 мг/кг, 2 – Омепразол 0,3 мг/кг, 3 – Ранитидин 10 мг/кг, 4 – Омепразол 1 мг/кг, 5 – Ранитидин 30 мг/кг, 6 – Омепразол 3 мг/кг

ОБСУЖДЕНИЕ

Механизм повреждающего действия глюкокортикоидов на СОЖ заключается в снижении резистентности защитного барьера за счет подавления синтеза простагландинов, которые оказывают гастропротективный эффект, а также за счет угнетения активности пероксидазы, что приводит к повышению уровня H_2O_2 и, соответственно, уровня гидроксильных радикалов, что в свою очередь усиливает повреждение СОЖ соляной кислотой, секретлируемой париетальными клетками желудка [16]. Глюкокортикоиды также замедляют процессы репарации и регенерации СОЖ за счет ингибирования ангиогенеза [17], подавления EGF-стимулированной пролиферации клеток эпителия СОЖ, при этом одним из путей является угнетение активации ERK1/ERK2 с последующим подавлением ЦОГ-2 и снижением экспрессии Циклина D1 и синтеза ДНК [18]. Этанол, в свою очередь, способствует растворению защитного слизистого барьера, снижает кровоток, повреждает эндотелий сосудов, стимулирует формирование супероксиданион и гидроперекисных радикалов [11].

Исследуемая фармацевтическая субстанция динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола продемонстрировала выраженный дозозависимый противоязвенный эффект при моделировании повреждения СОЖ, вызванным сочетанием 80% этанола и преднизолона, регистрируемый как на макро-, так и на микро морфологическом уровнях, снижая площадь и степень повреждения СОЖ, уменьшая отек, интенсивность кровоизлияний, некроза и деструкции кровеносных сосудов, при этом полученные данные согласуются с результатами ряда предшествующих исследований, свидетельствующими о наличии противоязвенного и гастропротективного эффектов в условиях воспроизведения геликобактероподобных повреждений СОЖ у крыс, моделируемых

внутрижелудочным введением аммиака в сочетании с острой дозированной кровопотерей [5] и иммобилизационным стрессом [6]. Противоязвенное действие субстанции производного бензимидазола может быть связано с несколькими механизмами. Во-первых, за счет выраженного антисекреторного эффекта, проявляющегося подавлением секреции HCl, как базальной, так и в условиях стимуляции гистамином [7], который приводит к уменьшению кислотности желудочного содержимого и, соответственно, снижению его ульцерогенного потенциала. Во-вторых, в связи с вероятной антиоксидантной активностью, которая показана в ряде работ по исследованиям биологической активности производных бензимидазола [19–21], что, однако, требует дополнительного изучения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что производное бензимидазола оказывает выраженный дозозависимый противоязвенный эффект на модели этанол-преднизолоновых эрозивно-язвенных дефектов СОЖ, в среднем в 2 раза превосходящий эффекты препаратов сравнения.

Результаты исследований согласуются с ранее полученными данными об антисекреторной и противоязвенной активности динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилимидазо[1,2-а]бензимидазола, и, учитывая уровень антиульцерогенного эффекта, превышающий таковой у препаратов сравнения, широко используемых в клинической практике H_2 -гистаминоблокатора ранитидина и ингибитора водородно-калиевой АТФ-азы омепразола, позволяют считать перспективным дальнейшее изучение фармакологических эффектов данного соединения, с целью создания нового антисекреторного, противоязвенного препарата.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование выполнялось в рамках федеральной целевой программы «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу» является Государственный контракт от 14.11.2017 №14.N08.11.1042.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Все авторы в равной степени внесли свой вклад в исследовательскую работу.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Фундаментальные основы кислотопродукции в желудке / И.В. Маев, Д.Н. Андреев, А.В. Заборовский // Медицинский совет. – 2018. – № 3. – с. 7–14. Doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-3-7-14>.
2. Schubert M.L. Physiologic, pathophysiologic, and pharmacologic regulation of gastric acid secretion. *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2017. – V. 33, №6. P. 430–438. doi: 10.1097/MOG.0000000000000392.
3. Salahuddin A. Benzimidazole: A biologically active compounds / A. Salahuddin, M. Shaharyar, A. Mazumder // *Arabian J. Chem.* – 2017. – № 10. – P. 157–173.
4. Пат. Antilcer benzimidazole derivatives [Электронный ресурс] / Hockley M.H., Titman R.B. / US 4767769 A; № US 07/065,363; заявл. 23.06.1987; опубл. 30.08.1988. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/US4767769A/en>
5. Спасов А.А., Петров В.И., Анисимова В.А., Минкин В.И., Черников М.В. Лекарственная субстанция для подавления геликобактероподобных эрозивно-язвенных повреждений слизистой оболочки желудка. Патент RU 2395282 С2. Бюл. №21, 2010.
6. Черников М.В., Оганова М.А., Герасименко А.С., Артемьев Е.А. Противоязвенная активность динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтил[1,2-а]бензимидазола при геликобактероподобном повреждении слизистой оболочки желудка / Фармация и фармакология. 2018. Т. 6. №4. С. 367–380. Doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2018-6-4-367-379>.
7. Черников М.В., Оганова М.А., Герасименко А.С., Артемьев Е.А. Изучение антисекреторной активности динитрата 2-фенил-9-диэтиламиноэтилмидазо[1,2-а]бензимидазола методом непрерывной перфузии желудка крыс / Фармация и фармакология. 2019. Т. 7. №4. С. 231–240. Doi: <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2019-7-4-231-240>.
8. Caplan A., Fett N., Rosenbach M., Werth V.P., Micheletti R.G. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review: Gastrointestinal and endocrinologic side effects / *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2017. – V. 76, №1. P. 11–16.
9. Подвигина Т.Т., Филаретова Л.П. Двойственные эффекты глюкокортикоидных гормонов на слизистую оболочку желудка / Успехи физиологических наук. – 2014. – Т. 45. – №4. – С. 19–33.
10. Багинская А.И., Ферубко Е.В., Курманова Е.Н. и др. Экспериментальное моделирование в гастроэнтерологии. Практические рекомендации. Часть II. Экспериментальные модели «острых» язв желудка / Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, 2016. – №3. – С. 32–40.
11. Simoes S., Lopes R., Campos M.C.D., Marruz M.J., da Cruz M.E.M., Corvo L. Animal models of acute gastric mucosal injury: Macroscopic and microscopic evaluation / *Animal Model Exp. Med.* – 2019. – №2. P. 121–126.
12. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под ред. А.Н. Миронюк, Н.Д. Бунатян, А.Н. Васильев и др. // М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
13. ГОСТ Р 33044-2014. Принципы надлежащей лабораторной практики. (OECD Guide 1:1998, IDT). – М.: Стандартинформ, 2015. – 11 с.
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 199н «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики» (Зарегистрировано в Минюсте РФ 15 августа 2016 г. № 43232) // Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти, № 37, 2016.
15. Adinortey M.B. In vivo models used for evaluation of potential antigastrointestinal ulcer / M.B. Adinortey, C. Anisah, I. Galyuon, A. Nyarko // *Ulcers.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 1–12. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/796405>.
16. Viswanatha Swamy A.H.M., Sajjan M., Thippeswamy A.H.M., Koti B.C., Sadiq A.J. Influence of Proton Pump Inhibitors on Dexamethasone-Induced Gastric Mucosal Damage in Rats / *Indian J. Pharm. Sci.*, 2011. – V. 73, №2. P. 193–198. Doi: 10.4103/0250-474x.91582
17. Luo J.C., Shin V.Y., Liu E.S. et al. Dexamethasone delays ulcer healing by inhibition of angiogenesis in rat stomachs // *Eur. J. Pharmacol.*, 2004. – V. 485. – P. 275–281. Doi: 10.1016/j.ejphar.2003.11.038
18. Luo J.C., Chi C.W., Lin H.Y. et al. Dexamethasone inhibits epidermal growth factor-stimulated gastric epithelial cell proliferation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007. – V. 320. – P. 687–694. DOI: 10.1124/jpet.106.113035.
19. Zhou B., Li B., Yi W. et al. Synthesis, antioxidant, and antimicrobial evaluation of some 2-arylbenzimidazole derivatives // *Bioorg. Med. Chem. Lett.* – 2013. – V. 23, №13. – P. 3759–3763. doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.004. Doi: 10.1016/j.bmcl.2013.05.004
20. Ates-Alagoz Z. Antioxidant activities of retinoidal benzimidazole or indole derivatives in In vitro model systems / *Current Med. Chem.* – 2013. – Vol. 20, №36. – P. 4633–4639.
21. Gaba M., Singh S., Mohan C. et al. Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Gastro-protective Anti-inflammatory Analgesic Agents based on Dual Oxidative Stress / Cyclooxygenase Inhibition /Antiinflamm. Antiallergy Agents Med. Chem. – 2019. Doi: 10.2174/1871523018666190325155244.

АВТОРЫ

Черников Максим Валентинович – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой биологии и физиологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID 000-0001-8340-1296. E-mail: pharmax@list.ru

Оганова Марина Альбертовна – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биологии и физиологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: marina-oganova81@mail.ru

Калашникова Светлана Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой морфологии

ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: kalashnikova-sa@yandex.ru. ORCID 0000-0002-7688-9366

Полякова Людмила Викторовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. ORCID 0000-0002-7688-9366. E-mail: lypolyakova7@gmail.ru.

Хромова Наталья Александровна – аспирант кафедры биологии и физиологии ПМФИ – филиала ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. E-mail: khromovanatasha1994@gmail.com